

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N° 415

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Pierre DEBAT

Né le 23 mars 1914, à PARIS (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1949.

TRAITEMENT

DE LA

COLIBACILLOSE URINAIRE

PAR LE

SULFAMÉTHYLTHIODIAZOL

Président : M. DE GENNES, Professeur.

IMPRIMERIE GUILLEMOT ET DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS, X^e

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DEBAT

Prénoms : JACQUES, PIERRE

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque.)

1

DEBAT (Jacques, Pierre). —
Traitement de la colibacillose
urinaire par le Sulfaméthylthio-
diazol. — *Paris, Imp. Guillemot
et de Lamothe, 1954, in-8°, 72 p.*
(Thèse méd. (État), Paris, 1949,
N°).

2

DEBAT (Jacques, Pierre). —
Traitement de la colibacillose
urinaire par le Sulfaméthylthio-
diazol. — *Paris, Imp. Guillemot
et de Lamothe, 1954, in-8°, 72 p.*
(Thèse méd. (État), Paris, 1949,
N°).

3

DEBAT (Jacques, Pierre). —
Traitement de la colibacillose
urinaire par le Sulfaméthylthio-
diazol. — *Paris, Imp. Guillemot
et de Lamothe, 1954, in-8°, 72 p.*
(Thèse méd. (État), Paris, 1949,
N°).

4

DEBAT (Jacques, Pierre). —
Traitement de la colibacillose
urinaire par le Sulfaméthylthio-
diazol. — *Paris, Imp. Guillemot
et de Lamothe, 1954, in-8°, 72 p.*
(Thèse méd. (État), Paris, 1949,
N°).

TRAITEMENT
DE LA
COLIBACILLOSE URINAIRE
PAR LE
SULFAMÉTHYLTHIODIAZOL

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N° 415

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Pierre DEBAT

Né le 23 mars 1914, à PARIS (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1949.

TRAITEMENT

DE LA

COLIBACILLOSE URINAIRE

PAR LE

SULFAMÉTHYLTHIODIAZOL

Président : M. DE GENNES, Professeur.

IMPRIMERIE GUILLEMOT ET DE LAMOTHE

11, RUE CAIL, PARIS, X°

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR M. JACQUES FÉLIX DEBAT

Présentée et soutenue publiquement le 2 juin 1888

Traité de



PAR LE

ST. LAURENTIUS HOSPITAL

Président : M. DE GÉNER, Docteur

Président : M. DE GÉNER, Docteur

Président : M. DE GÉNER, Docteur

1888

DOYENS HONORAIRES

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN

M. Léon BINET, Membre de l'Institut.

ASSESSEUR

M. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	E. OLIVIER.
Anatomie pathologique	R. LEROUX.
Bactériologie	P. GASTINEL.
Biologie médicale	J. VERNE.
Cancérologie médicale et sociale	R. HUGUENIN.
Carcinologie	C. OBERLING.
Chimie médicale	M. POLONOVSKI.
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	P. BROCC.
Clinique de cardiologie	F. CADENAT.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	H. MONDOR.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire ..	J. QUÉNU.
Clinique de la tuberculose	R. MERLE d'AUBIGNÉ.
Clinique de neuro-chirurgie	E. DONZELOT.
Clinique de puériculture	M. FÈVRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	R. MONOD.
Clinique des maladies du sang	E. BERNARD.
Clinique des maladies du système nerveux.	D. PETIT-DUTAILLIS.
Clinique des maladies des enfants	M. LELONG.
Clinique des maladies infectieuses	H. GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	P. CHEVALLIER.
Clinique gynécologique	T. ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	R. DEBRÉ.
	P. MOLLARET.
	J. DELAY.
	P. MOCQUOT.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	H. BÉNARD.
	G. LAROCHE.
	P. HARVIER.
	C. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	L. JUSTIN-BESANÇON.
	L. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.

	MM.
Cliniques obstétricales {	P. LANTUEJOUL.
Tarnier	E. LÉVY-SOLAL.
Baudelocque ...	L. PORTES.
Port-Royal	E. VELTER.
Clinique ophtalmologique	F. LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) ..	C. RICHEL.
Clinique psychiatrique infantile	C. HEUYER.
Clinique rhumatologique	F. COSTE.
Clinique stomatologique	M. DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	J. SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	E. CHABROL.
Clinique urologique	B. FEY.
Embryologie	A. GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	M. BARIÉTY.
Histologie	C. CHAMPY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	J. CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	C. JOANNON.
Médecine du travail	H. DESOILLE.
Médecine légale	R. PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	H. GAILLARD.
Pathologie chirurgicale	F. DE GAUDARD d'ALLAINES.
Pathologie exotique	G. LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée ...	A. LEMAIRE.
Pathologie médicale	R. MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	L. DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	R. HAZARD.
Physiologie	L. BINET.
Physique médicale	A. STROHL.
Radiologie médicale	H. DESCREZ.
Technique chirurgicale	P. MOULONGUET.
Thérapeutique	R. TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

Anatomie	{ J.-C. CORDIER (Pr. s. ch.).
	{ J. DEBEYRE.
	{ A. DELMAS.
Anatomie pathologique	{ M ^{lle} P. GAUTHIER-VILLARS
	{ (Pr. s. ch.).
	{ F. BUSSE.
Bactériologie	{ R. FASQUELLE.
	{ A. NEVOT.
Biologie médicale	{ F. BOURLIÈRE.
	{ J. ETTORI (Pr. s. ch.).
Chimie médicale	{ M.-F. JAYLE (Pr. s. ch.).
	{ G. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	{ R. DEGOS.
	{ H. BULLIARD (Pr. s. ch.).
Histologie	{ R. COUJARD.
	{ P. DESCLAUX.
Hydrologie	{ C. DEBRAY.
Hygiène	{ J. BOYER.
	{ M. DEPARIS.
Médecine légale	{ L. DEROBERT.
	{ J. GAULTIER.
Neurochirurgie	{ N...

	MM.
Neurologie	S. DE SÈZE.
	J. GRASSET.
	F. LEPAGE.
Obstétrique	M. MAYER.
	R. MERGER.
	J. RAVINA.
	J. VARANCOT.
Ophthalmologie	G. OFFRET.
	P. DESVIGNES.
Oto-rhino-laryngologie	E. HALPHEN (Pr. s. ch.).
	R. MADURO.
Parasitologie	L. BRUMPT.
Parasitologie coloniale	CHABAUD.
	P. ABOULKER.
	J. BAUMANN.
	J. GOSSET.
	J. HUGUIER.
	G. LAURENCE.
Pathologie chirurgicale	L. LÉGER.
	Cl. OLIVIER.
	P. PADOVANI.
	M. POILLEUX.
	M. ROUX.
	J.-C. RUDLER.
Pathologie expérimentale	J.-M. VERNE.
	P. MERKLEN.
	J. BERNARD.
	G. BOUDIN.
	P. CASTAIGNE.
	M. CONTE.
	J. DECOURT.
	A. DOMART.
	Gilbert DREYFUS.
Pathologie médicale	R. FAUVERT.
	J. HAMBURGER.
	R. KOURILSKY.
	M. LAMY.
	G. MAURIC.
	P. MILLIEZ.
	M. PERRAULT.
	P. RAMBERT.
	S. THIEFFRY.
	J. TURIAF.
Pédiatrie	R. LAPLANE.
	J. MARIE.
Pharmacologie	M ^{lle} J. LÉVY (Pr. s. ch.).
	J.-H. CHEYMOL.
Physiologie	D. BARGETON.
	J.-L. PARROT.
	A. DOGNON (Pr. s. ch.).
Physique médicale	A. DJOURNO.
	L. GOUGEROT.
Psychiatrie	H. BARUK.
Psychiatrie infantile	L. MICHAUX.
Stomatologie	M ^{me} A. CHAPUT.
Thérapeutique	BROUET,
	chargé de l'enseignement.
Urologie	R. KUSS.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale	A. BASSET.
Obstétrique	A. BRINDEAU.
Clinique chirurgicale	J. GATELLIER.
Obstétrique	V. LE LORIER.
Obstétrique	R. VAUDESCAL.

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique chirurgicale	{ A. AMELINE. P. FUNCK-BRENTANO. G. MÉNÉGAUX. J. PATEL. A. SICARD. R. BOULIN. G. BROUET. R. CACHERA. J. DELARUE. R. GARCIN. M. HAGUENAU. J. LENÈGRE. G. MARCHAL. M. MOUQUIN. P. SOULIÉ. L. DIGONNET. G. ECALLE. M. LACOMME. M. SUREAU. G. RENARD. A. AUBIN. R. COUVELAIRE.
Clinique médicale	
Clinique obstétricale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique urologique	
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M ^{lle} G. CHAINTREUIL.
Bibliothécaire en Chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	{ M ^{lle} P. DUMAITRE. M ^{lle} A.-M. GOICHON. M ^{lle} H. LAURENT. M ^{lle} G. LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN DE GENNES

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MÉDECIN DES HÔPITAUX,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR,

*qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse,
en témoignage de respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCLAND

DIRECTEUR HONORAIRE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME-LOUIS

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE TOURS

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL DE TOURS :

Monsieur le Professeur GAUDEAU,
Monsieur le Professeur FROMENTY,
Monsieur le Professeur RICHARD,
Monsieur le Professeur MERCIER,
Monsieur le Docteur ARDOUIN.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

(1909 - 1932)

ETUDIANT EN MÉDECINE

A MON PÈRE

*qui m'a initié à l'étude de la Médecine et de la Pharmacie,
en témoignage de ma vive affection.*

INTRODUCTION

Ainsi, quand il se présente à nous quelque doctrine nouvelle, nous avons grande occasion de nous en deffier, et de considérer qu'avant qu'elle fut produite sa contraire estoit en vogue ; et comme elle a esté renversée par cette-cy, il pourra naistre à l'advenir une tierce invention qui choquera de mesme la seconde.

MONTAIGNE.

La sulfamidothérapie n'a que quinze ans à peine et pourtant le nombre des composés sulfamidés atteint 5 000. La simple liste de leurs formules occupe 300 pages dans l'important ouvrage d'Elmore NORTHEY, publié en 1948 : *The sulfonamides and allied compounds*.

Le traitement de la colibacillose urinaire par divers sulfamides a déjà fait l'objet de plusieurs thèses. Celle-ci a pour sujet le traitement de cette même affection par le sulfaméthylthiodiazol.

Nous étudierons donc successivement l'histoire, le métabolisme, la tolérance, l'action bactériostatique et, enfin, l'expérimentation clinique de ce nouveau dérivé.

Mais auparavant relisons Montaigne.

HISTORIQUE

LE TRAITEMENT DE LA COLIBACILLOSE AVANT LA SULFAMIDOTHÉRAPIE.

On peut attribuer à HIPPOCRATE la conception du syndrome entéro-rénal qu'il décrit ainsi dans le septième livre des *Epidémies* : « La strangurie vient de cette façon : la vessie, échauffée par le rectum, attire le phlegme qui produit la strangurie. » Contre cette affection, il préconise de boire du lait de chèvre « jusqu'à ce que les urines reviennent à l'état naturel ».

Ce n'est qu'après la découverte du colibacille dans l'intestin par ESCHERICH, en 1884, puis par CLADO dans la vessie, en 1888, que commence l'ère de la thérapeutique anti-infectieuse.

Nombreux furent les antiseptiques essayés. Le plus communément prescrit est l'uroformine ; toutefois, il n'est pas toujours bien toléré en raison du dégagement de formol auquel il donne naissance. Le bleu de méthylène, la trypaflavine, la gonacrine, l'oxyquinoléine, le mercuro-chrome, l'argent colloïdal ont une action similaire. Les résultats en sont inconstants.

On a préconisé aussi de faire varier le pH, soit dans le sens de l'acidité (acide phosphorique, acide mandélique), soit de l'alcalinité (bicarbonate de soude). Mais, là encore, les échecs sont nombreux et l'on risque, comme avec les antiseptiques, de provoquer parfois une irritation qui aggrave encore la cystite.

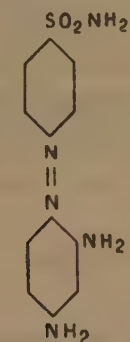
Les méthodes biologiques ne présentent pas cet inconvénient. La vaccinothérapie est utilisée par voie hypodermique ou mieux par voie buccale, car elle peut agir ainsi sur le colibacille intestinal et modifier une des portes d'entrée de la colibacillurie. Mentionnons enfin la bactériophagothérapie d'HÉRELLE et le sérum anticolibacillaire du professeur VINCENT qui a des propriétés

à la fois antitoxiques et antimicrobiennes. Aucune de ces méthodes n'a supplanté la chimiothérapie et c'est à cette dernière que l'on revient aujourd'hui, non plus en utilisant le pouvoir bactéricide des antiseptiques souvent mal tolérés par le malade, mais en choisissant, parmi le vaste groupe des médicaments sulfamidés, les plus aptes à la lutte contre la colibacillose.

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE APPLIQUÉE A LA COLIBACILLOSE URINAIRE.

Il est inutile de retracer toute l'histoire, très récente mais déjà complexe, des composés sulfamidés, car elle a fait l'objet de nombreux écrits. Nous en rappellerons les principales étapes en insistant seulement sur les applications des organo-soufrés au traitement des affections du tractus urinaire.

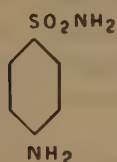
En 1932, MIETZSCH et KLARER synthétisèrent la sulfamido-chrysoïdine — ou prontosil rubrum — matière colorante qui renferme dans sa formule une double liaison azote-azote semblable à celles que l'on trouve dans le trypan rouge étudié en 1904 par EHRLICH comme antiprotozoaire.



PRONTOSIL

Plusieurs courtes observations cliniques concernant le Prontosil furent publiées, notamment celle de FORSTER, en 1933, relatant la guérison d'une streptococcie chez un nourrisson.

Mais le premier travail important fut, le 15 février 1935, celui où DOMAGK publiait le résultat de ses recherches sur le traitement de la septicémie streptococcique chez la souris par le prontosil rouge. Une grande découverte française allait suivre peu après. Le 23 novembre 1935, M. et M^{me} J. TRÉFOUËL, F. NITTI et D. BOVET, travaillant dans le laboratoire de M. FOURNEAU, annoncèrent que, dans la molécule complexe de l'azoïque, seul le para-amino-benzène-sulfamide avait une action antibactérienne. Ce corps dissocié, qu'ils appelèrent 1162 F — ou prontosil album — avait été mentionné en 1908 par GELMO qui n'en fit pas l'expérimentation.



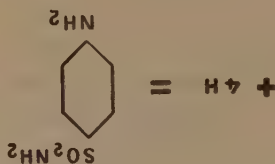
PARA-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE ou 1162 F.

Laissons la parole à l'un des auteurs, M. J. TRÉFOUËL :

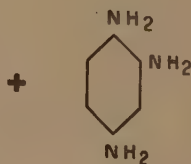
« L'organisme, siège constant de réactions d'oxydation et de réduction, pourrait s'attaquer à la double liaison azote-azote, point le plus fragile de la molécule et la réduire. Si cette hypothèse est exacte, on doit retrouver dans l'organisme de l'hôte ou de l'animal traité par le prontosil ces deux nouvelles molécules : le triaminobenzène et l'amino-phényl-sulfamide. »



PRONTOSIL.



PARA-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE.



TRIAMINOENZÈNE.

NITTI et BOVET démontrèrent la présence dans l'organisme du triaminobenzène. FULLER isola, en Angleterre, du sang et de l'urine des animaux traités par le prontosil rouge, le prontosil blanc. La coupure de l'azoïque était prouvée. L'école pastorienne acheva la démonstration en montrant que le 1162 F seul était thérapeutiquement actif. M. TRÉFOUËL explique ainsi le paradoxe de l'inactivité totale du prontosil rouge *in vitro* comparée à son action *in vivo*. « Une solution de prontosil ajoutée à une culture bactérienne n'a, sur elle, aucune action, mais prenons la solution rouge du prontosil et ajoutons un peu de réducteur, tel que l'hydrosulfite ou la cystéine, par exemple, qui est un réducteur que l'on rencontre facilement dans l'organisme animal, nous verrons bientôt la solution de prontosil se décolorer. Le prontosil a été scindé en deux molécules incolores et, à ce moment, il acquiert une activité bactériostatique. »

Voici brièvement décrite la base de l'édifice.

Nous ne ferons pas l'énumération fastidieuse de tous les dérivés sulfamidés synthétisés depuis quatorze ans. La tâche d'ailleurs serait difficile car leur nombre dépasse plusieurs milliers. Nous indiquerons seulement les grandes voies directrices.

Deux solutions s'offrirent aux chercheurs. L'une consistait à bloquer la fonction amine en laissant la fonction sulfamide libre.

Les principaux composés de cette série sont le benzyl-amino-phényl-sulfamide (septazine) et le carboxy-sulfanilamido-chrysoïdine (rubiazol).



P-BENZYL-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE.

La solution inverse s'est montrée plus féconde. Elle a donné successivement la sulfapyridine ou dagéna (blocage par un cycle pyridinique), le sulfathiazol ou thiazomide (cycle thiazol), la sulfapyrimidine ou adiazine (cycle pyrimidine). Chacun de ces cycles, fixés sur la fonction sulfamide, a donné naissance à des variantes

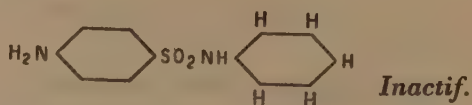
par addition de divers groupements CH_3 , $(\text{CH}_3)_2$, C_2H_5 , etc.

La brillante carrière du 1162 F fut bientôt suivie par l'essor rapide de la sulfapyridine synthétisée par EWINS et PHILLIPS et expérimentée par WHITBY. De même que le sulfanilamide, ce nouveau composé provoquait de la cyanose, des nausées fréquentes, la *drug fever* et, de plus, des complications rénales. Bref, les intoxications étaient nombreuses et LOEFFLER, de Zurich, se demandait si la sulfapyridine survivrait à sa troisième année malgré son action incontestable. C'est alors que divers chercheurs remarquèrent qu'il y avait entre la pyridine et le thiazol des analogies chimiques, physiques, voire même biologiques. ABDERHALDEN montra, par exemple, que l'on peut remplacer le noyau thiazol de la molécule de la vitamine B_1 par celui de la pyridine; son action sur les nerfs périphériques persiste, bien qu'elle soit affaiblie. En 1939, le sulfathiazol fut préparé indépendamment par FOSBINDER et WALTER, LAUDON et SJÖGREN, LOTT et BERGEIM, HARTMAN et ses collaborateurs. Ce nouveau sulfamide était très actif et beaucoup moins toxique. VONKENNEL et KIMMIG étudièrent dès lors les dérivés du sulfathiazol en se fixant pour but d'obtenir :

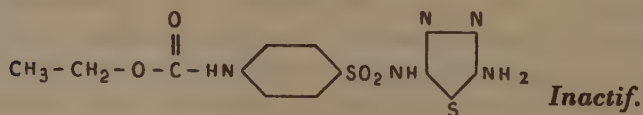
- 1° Un maximum de résultat avec de petites doses ;
- 2° Un minimum d'actions secondaires avec des doses élevées.

Ils synthétisèrent principalement :

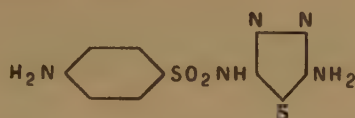
Le VK 50 ou p - amino - benzène - sulfamide - cyclohexane ;



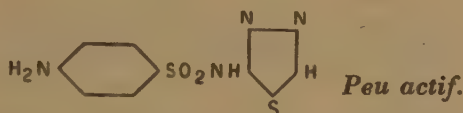
Le VK 51 ou p-carbethoxy-amino-benzène-sulfamide-5, amino-2, thiodiazol-1-3-4 ;



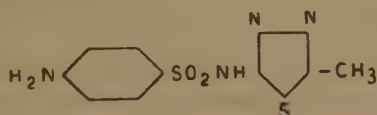
Le VK 52 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, amino-2, thiodiazol-1-3-4 ;



Le stade suivant est le VK 54 ou p-amino-benzène-sulfamide-5, thiodiazol-1-3-4 ;



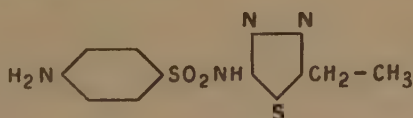
Le VK 53 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, méthyl-2, thiodiazol-1-3-4.



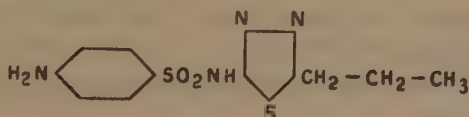
Le plus intéressant de la série par son activité et sa faible toxicité. Il fera l'objet de cette thèse.

Ce composé a été synthétisé par VONKENNEL et KIMMIG et, indépendamment, par JENSEN et POSSING.

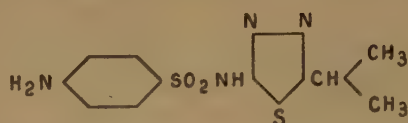
Le VK 55 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, éthyl-2, thiodiazol-1-3-4 ;



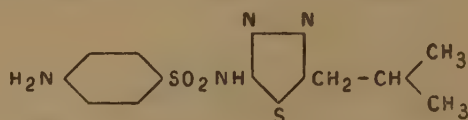
Le VK 56 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, propyl-2, thiodiazol-1-3-4 ;



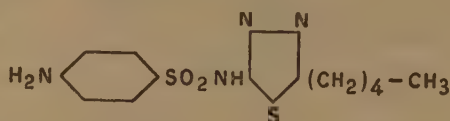
Le VK 57 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, isopropyl-2, thiodiazol-1-3-4 ;



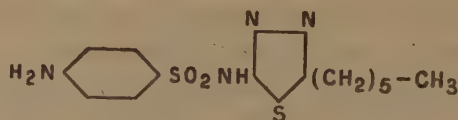
Le VK 58 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, isobutyl-2, thiodiazol-1-3-4 ;



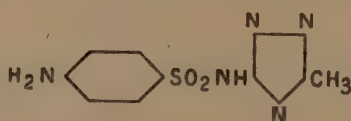
Le VK 59 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, méthylbutyl-2, thiodiazol-1-3-4 ;



Le VK 60 ou p - amino - benzène - sulfamide - 5, hexyl-2, thiodiazol-1-3-4 ;



Enfin, *le VK 70* ou p-amino-benzène-sulfamide-méthyl-triazol.



Du point de vue thérapeutique, les sulfamides obtinrent, dès leur origine, les succès les plus grands dans le traitement des streptococcies, des pneumococcies, des méningococcies, des gonococcies. Les staphylococcies se montrèrent plus résistantes. Le traitement de la colibacillose a été une conquête lente, mais dont l'ampleur ne cesse de croître.

Dès 1936, LEREBoullet signalait les succès qu'il avait obtenus dans les colibacilluries rebelles du nourrisson traité par la sulfamidochrysoïdine. Un peu plus tard, le même auteur obtint des succès avec la sulfapyridine dans des cas de pyélonéphrite avec pyurie à colibacilles.

En 1937, KENNY, JOHNSTON et HOEBLER rapportèrent quarante-six cas traités et améliorés par le 1162 F, soit seul, soit associé à l'acide mandélique.

En 1939, dans sa thèse sur *Le traitement de la colibacillose urinaire par le benzyl-amino-phényl-sulfamide*, BLOCH conclut que ce composé se montrait actif sur toutes les localisations « tant pyélites, cystites, qu'urétrites aiguës ou chroniques ».

Un progrès est marqué avec l'apparition du sulfathiazol dont GOURNAY et MOLITOR, d'une part, CELICE, GOUGEROT et CHASTAND, d'autre part, relatent, en 1940, les heureux résultats dans trente cas au total. L'année suivante, VIALLE consacre sa thèse au *Sulfathiazol dans le traitement des colibacilluries de la grossesse*.

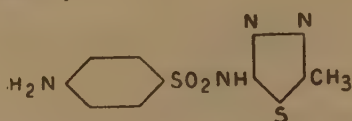
D'une façon générale, de bons résultats sont obtenus dans le traitement de la colibacillose urinaire avec la plupart des sulfamides usuels, quoique d'une façon plus marquée avec le sulfathiazol, mais on déplore souvent les intolérances causées par ces composés : troubles hématiques et digestifs, surtout avec le 1162 F ou le 693, auxquels s'ajoutait, pour les moins solubles (sulfapyridine, sulfathiazol, sulfapyrimidine), le risque d'un blocage rénal.

Nous nous proposons de montrer dans cette étude les avantages que présente le sulfaméthylthiodiazol employé avec une posologie nouvelle, dans le seul traitement de la colibacillurie. Nous insisterons sur son innocuité remarquable, particulièrement précieuse lorsqu'il s'agit de soigner ce que DESCEORGES appelle « la maladie la plus répandue ».

CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES DU SULFAMÉTHYLTHIODIAZOL (1)

Formule.

Le p - amino - benzène - sulfamide - 5, méthyl - 2, thiodiazol-1-3-4 a la formule développée ci-dessous. (Pour des raisons de commodité, nous le désignerons par les initiales S.M.T.) :



Cette formule appelle les remarques suivantes :

1° L'atome d'hydrogène du groupement -NH-, doué de propriétés acides, confère au produit celle d'être soluble dans les solutions alcalines.

2° Dans la partie hétérocyclique, le carbone fixé à la fonction sulfamide est lié à un atome de soufre et à une chaîne de deux atomes d'azote.

Cette structure, essentiellement différente de celle des noyaux pyridine, pyrimidine ou thiazol, donne au produit de grandes possibilités de réaction :

a) par le soufre cyclique opposé aux deux azotes ;

b) par la chaîne de deux atomes d'azote dont l'un au moins, éloigné du point électro-négatif de fixation à la fonction sulfamide, est pourvu d'une charge positive renforcée par la proximité du groupement méthyle voisin.

Poids moléculaire.

P. M. : 270,24.

Point de fusion.

P. F. : 204° - 206° C.

(1) Les échantillons de ce produit, commercialisé sous le nom de *RUFOL*, nous ont été fournis par les Laboratoires du D^r F. DEBAT.

Réaction d'identité.

Une solution de 0 g, 10 de sulfaméthylthiodiazol dans 20 cm³ de soude N/10 donne un précipité jaune vert, par addition d'une solution de sulfate de cuivre.

En chauffant 0 g, 05 de sulfaméthylthiodiazol et 0 g, 50 d'acétate de sodium fondu, il se dégage un gaz qui colore en noir l'acétate de plomb (H₂S).

Une solution de 0 g, 05 de sulfaméthylthiodiazol dans 5 cm³ d'acide sulfurique dilué donne un précipité rouge par addition d'une solution à 10 % de nitrite de sodium (R) et quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de bêta-naphthol.

0 g, 2 de sulfaméthylthiodiazol sont dissous, à l'ébullition, dans 4 cm³ d'acide acétique cristallisable. On ajoute alors 1/2 cm³ d'anhydride acétique, puis on fait bouillir quelques minutes et on ajoute alors un volume égal d'eau. On recueille ainsi des cristaux d'acétyl-sulfaméthylthiazol qui se sont formés. Après lavage à l'eau et recristallisation dans l'alcool, ces cristaux présentent un P.F. de 232° C.

Dosage.

Pesez exactement une prise d'essai p. voisine de 0 g, 60 de produit préalablement séché à 100° C. Faites-le passer dans un ballon jaugé de 100 cm³ et dissolvez-le dans 20 cm³ de solution d'acide chlorhydrique à 5 %. Complétez à 100 cm³. Prélevez dans une fiole conique bouchant à l'émeri 10 cm³ de cette solution. Ajoutez de la soude à 10 % jusqu'à virage au bleu du papier de tournesol, puis 20 cm³ de solution de bromate de potassium N/10 (R) et 2 g de bromate de potassium. Complétez à 50 cm³ avec de l'eau distillée ; additionnez de 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Bouchez soigneusement et attendez 2 heures, en laissant la fiole dans l'obscurité.

Ajoutez 10 cm³ d'une solution d'iodure de potassium à 10 %, agitez et diluez à 350 cm³ avec de l'eau distillée. L'iode libéré est titré par l'hyposulfite de sodium N/10 :

Soit n le nombre de cm^3 employé :

1 cm^3 de bromate de potassium N/10 correspond à 0,4504 mg de sulfaméthylthiodiazol.

Le pourcentage en produit pur de la prise d'essai est donné par la formule :

$$\frac{(20 - n) 4,504}{p}$$

Trouvé : hyposulfite 12

$$20 - 12 = \frac{8 \times 4,504}{0,6} = \frac{36,032}{0,6} = 0,6.$$

Solubilité.

L'étude de la solubilité des sulfamides revêt une importance particulière en physiologie. En effet, la solubilité des sulfamides est généralement faible et, lorsque les urines atteignent ou dépassent le taux de saturation, ils précipitent en cristaux, provoquant une irritation ou un blocage du système urinaire.

Il faut également étudier, en parallèle, la solubilité du dérivé acétylé qui se forme en plus ou moins grande quantité dans l'organisme, solubilité qui est encore moindre.

SOLUBILITÉS, EN MILLIGRAMMES, PAR 100 cm^3 D'EAU
EN FONCTION DU pH ET A LA TEMPÉRATURE DE 20° C.

	pH 5,5		pH 6,5		pH 7,5	
	produit pur	produit acétylé	produit pur	produit acétylé	produit pur	produit acétylé
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Sulfanilamide ..	655	»	640	»	»	»
Sulfaméthylthiodiazol (S.M.T.)	290	140	480	170	1 600	740
Sulfathiazol	98	7	108	9	235	28
Sulfaméthazine ..	69	90	76	107	140	240
Sulfapyridine ..	61	33	61	34	62	37
Sulfamérazine ..	35	38	45	57	170	272
Sulfadiazine ...	13	20	28	75	200	512

Comme l'indique ce tableau, seuls le 1162 F et le S. M. T. possèdent une solubilité relativement élevée par rapport aux autres sulfamides usuels. On notera également la bonne solubilité du dérivé acétylé du S. M. T.

CIRCULATION DU S. M. T. DANS L'ORGANISME

GÉNÉRALITÉS SUR LE MÉTABOLISME DES SULFAMIDES CONSIDÉRÉ SOUS L'ANGLE DE LA THÉRAPEUTIQUE.

L'étude du métabolisme des sulfamides est le préambule logique des recherches portant sur leur agressivité envers le malade, d'une part, et les germes infectieux, d'autre part. En effet, puisqu'une bataille va se livrer dans l'organisme entre un ennemi placé sur la défensive et des troupes qui vont l'assiéger, il est important de connaître tout d'abord la vitesse de pénétration des assaillants, leur concentration aux points stratégiques, la durée de leur action — sans oublier la tolérance du patient vis-à-vis de ceux qui viennent à son secours — et, en second lieu, l'estimation des forces qui vont s'opposer, car guérir c'est prévoir.

Depuis MARSHALL, tous les auteurs s'accordent à dire que les sulfamides diffusent dans l'organisme au même titre que l'urée et l'alcool. Nous ne connaissons pratiquement pas de barrières. Ils passent rapidement dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien — avec un décalage de temps et de niveau —, dans le système urinaire enfin qui est la voie essentielle de leur élimination.

Du point de vue thérapeutique, il y a lieu d'envisager deux modes d'action :

1° Une action générale, à laquelle on aura recours dans les cas de septicémie ;

2° Une action locale, à laquelle on donnera la préférence lorsque les agents pathogènes n'ayant envahi qu'une partie de l'organisme, on voudra éviter les risques d'intolérance auxquels peut donner lieu une sulfamidothérapie massive. Dans ce dernier cas se place le traitement de certaines affections urinaires ou intestinales, les plaies infectées, etc.

Lorsque les sulfamides doivent atteindre les germes pathogènes dans le sang, il faut que leur concentration atteigne un certain niveau pour être efficace. Si le taux de sulfamide est trop faible, on risque de laisser se déve-

lopper une sulfamido-résistance. Si, par contre, la dose ingérée est trop forte, on peut provoquer des intolérances (troubles sanguins, digestifs, rénaux, nerveux. etc.). L'expérience a montré que l'activité bactériostatique était proportionnelle à la concentration du sulfamide dans le sang. Afin d'accroître l'activité, tout en conservant une posologie moyenne bien tolérée, il a fallu trouver des composés nouveaux, capables de donner, à dose égale, une plus forte sulfamidémie.

Le tableau ci-dessous montre cette progression. Les concentrations sanguines et l'élimination urinaire correspondante sont obtenues avec des doses de 0,10 par kg.

	Concentration sanguine pour 100 cm ³	" Clearance " ou coefficient d'élimination urinaire
	mg	
Sulfanilamide	7 à 10	35
Sulfapyridine	8 à 11	20
Sulfadiazine	12 à 15	15
Sulfamérazine	15 à 20	10

Il apparaît clairement que la sulfamidémie est d'autant plus élevée que l'excrétion des sulfamides est plus lente. La rançon de ce progrès est que l'efficacité des sulfamides s'est accrue parallèlement à la fréquence des troubles rénaux.

Il existe une autre série de composés organo-soufrés qui ont, en revanche, une élimination rapide et qui donnent des sulfamidémies moyennes ou faibles.

	Concentration sanguine pour 100 cm ³	" Clearance " ou coefficient d'élimination urinaire
	mg	
S. M. T.	1,5	110
Sulfathio-urée	5 à 6	80
Sulfathiazol	6 à 7	60

Lorsque les sulfamides doivent agir localement, la concentration est plus facile à régler. Dans le système urinaire, en particulier, qui est le cas qui nous occupe,

on obtient facilement de fortes concentrations. Le problème est l'inverse du précédent : tandis que pour le traitement des septicémies, le sulfamide réputé le meilleur est celui qui donne une concentration sanguine forte, et a, par conséquent, une élimination lente, dans le cas des affections de l'arbre urinaire, le meilleur sulfamide sera celui qui, tout en donnant une sulfamidémie bactériologiquement active, s'éliminera le plus vite.

ÉTUDE DE LA CONCENTRATION SANGUINE DU S. M. T.

Le tableau ci-dessous, emprunté à FRISK, donne les sulfamidémies obtenues au bout de 1 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures après une prise unique de 4 g.

Temps	Libre pour 100 cm ³	Total pour 100 cm ³	Conjugué pour 100 cm ³
1	6,4	6,4	0
2	9,4	9,4	0
4	3,5	4	11
6	2,4	2,7	10

ÉTUDE DE LA CONCENTRATION URINAIRE DU S. M. T.

L'étude suivante a été faite chez trois sujets auxquels on a administré 0 g, 50 de S.M.T. par ingestions fractionnées de 0 g, 10 en cinq prises.

Nous avons utilisé pour les dosages la technique de MARSHALL. Chaque dosage a été effectué avant et après hydrolyse chlorhydrique. Il n'a pas été trouvé de différence appréciable après hydrolyse. Ce composé ne semble pas donner, à cette dose, de dérivé acétylé dans l'organisme.

1. — Élimination urinaire de 24 heures après ingestion de 0 g, 50 de S. M. T.

	Volume	S.M.T. 0/00	S.M.T. 24 h.	% éliminé
	cm ³	mg	mg	%
D.....	2 080	207,5	431	86
A.....	1 760	255	448,8	89
S.....	910	445	404,9	80

II. — *Courbe d'élimination pendant les 24 heures qui suivent la première ingestion.*

L...

Traitement	Heures	Volume	Libre 0/00	Libre/Vol.
	premier jour	cm ³	mg	mg
0,10	8 h. 30		0	
0,10	10 h. 30	91	800	72,8
0,10	12 h. 30	79	1 250	98,7
0,10	2 h. 30	98	1 000	98
0,10	4 h. 30	140	375	52,5
	6 h. 30	128	1 000	128
	deuxième jour			90 %
	8 h. 30	850	50	42,5
				98 %

D...

Traitement	Heures	Volume	Libre 0/00	Libre/Vol.
	premier jour	cm ³	mg	mg
0,10	8 h. 30		0	
0,10	10 h. 30	268	125	33,5
0,10	12 h. 30	108	700	75,6
0,10	2 h. 30	98	1 000	98
0,10	4 h. 30	213	400	85,1
	6 h. 30	144	450	64,8
	deuxième jour			70 %
	8 h. 30	1 980	25	49,5
				81 %

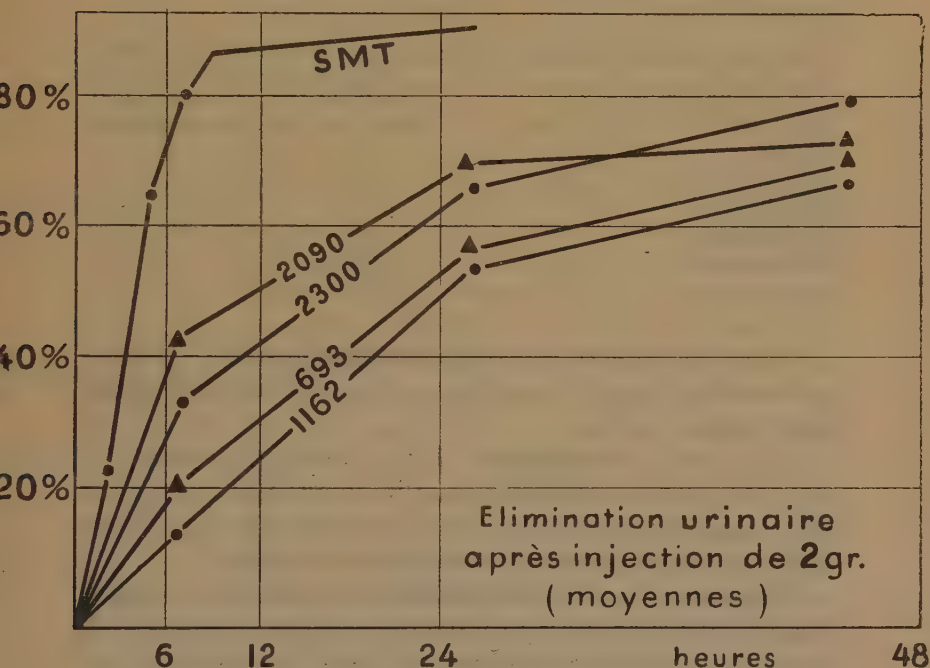
H...

Traitement	Heures	Volume	Libre 0/00	Libre/Vol.
	premier jour	cm ³	mg	mg
0,10	8 h. 30		0	
0,10	10 h. 30	26	2 000	52
0,10	12 h. 30	53	1 620	85,8
0,10	2 h. 30	40	2 700	108
0,10	4 h. 30	47	1 350	63,4
	6 h. 30	114	1 125	128,2
	deuxième jour			84 %
	8 h. 30	800	62,5	50
				95 %

Conclusion.

L'élimination urinaire du S. M. T. administré en cinq prises de 0 g, 10 dans la journée est particulièrement rapide. Chez trois sujets, 80 %, en moyenne, de la dose ingérée, sont éliminés deux heures après la première ingestion.

Le tableau ci-dessous montre l'élimination urinaire comparative du S. M. T., du sulfathiazol (2090), du sulfaéthylthiodiazol (2300), de la sulfapyridine (693) et du sulfanilamide (1162 F) après ingestion de 2 g.



Acétylation.

Il ne suffit pas que les sulfamides se trouvent dans l'organisme au lieu de l'infection et à une concentration suffisante, il faut, de plus, qu'ils ne soient pas soumis à des transformations qui neutralisent, ou diminuent, leur activité bactériostatique. Or, tous les sulfamides subissent dans leur métabolisme une inactivation dont le degré dépend à la fois du composé lui-même et des réac-

tions individuelles. Cette acétylation se produit principalement dans le foie. Plus le passage dans cet organe sera long, plus elle aura de chance de se produire. C'est ce qu'écrivit, d'une façon plus générale, mademoiselle ALLINE dans son étude sur la circulation des produits sulfamidés chez l'homme : « Les corps qui s'acétylent le plus sont ceux qui séjournent le plus longtemps dans l'organisme. »

Dans le même article, mademoiselle ALLINE classe les sulfamides usuels d'après la proportion de produit acétylé dans le sang et dans l'urine, après une prise orale de 2 g.

	Sang au bout de 24 heures	Urines en 48 heures
	%	%
S. M. T.	5	5
Sulfathiazol	30	27
Sulfaguanidine	27	43
Sulfanilamide	60	52
Sulfapyridine	50	54

On voit que le taux d'acétylation du S. M. T. est le plus faible, ce qui s'explique par son élimination particulièrement rapide.

Ajoutons qu'administré à la dose quotidienne de 0 g, 50 que nous préconisons, le S. M. T. ne s'acétyle pratiquement pas ainsi que le montrent les divers dosages publiés dans le paragraphe précédent.

Un taux d'acétylation faible, ou nul, est un avantage précieux pour un sulfamide, car, non seulement il possède le maximum d'efficacité, mais le risque de blocage rénal par la précipitation de cristaux se trouve, comme nous l'avons dit, diminué.

ÉTUDE SUR LA TOLÉRANCE AU S. M. T.

GÉNÉRALITÉS SUR LA TOLÉRANCE AUX SULFAMIDES.

La plus grande difficulté du problème de la chimiothérapie anti - infectieuse — ou anti - parasitaire — consiste à trouver un corps suffisamment toxique pour tuer le germe (ou le parasite) et qui soit, en même temps, toléré par l'hôte le mieux possible. Il y a là une sorte de paradoxe, car il y a des lois générales qui régissent tous les êtres vivants. Ce qui tue un microbe peut aussi — à une dose suffisante — tuer un homme. Pour résoudre ce dilemme, il a fallu tout d'abord isoler l'agent pathogène — et ceci a été le fruit de l'ère pastorienne — puis apprendre à le détruire par des composés chimiques — et l'on peut attribuer à LISTER le mérite d'avoir développé l'antiseptie — avant d'arriver à la solution satisfaisante qui a été apportée par la découverte des sulfamides et des antibiotiques.

On peut se demander si les excès des successeurs de LISTER ne sont pas à l'origine des conceptions nouvelles dont FLEMING est un des principaux protagonistes. Selon cet auteur : « Les anciens antiseptiques sont plus toxiques pour les leucocytes que pour les bactéries. Les sulfamides, au contraire, sont beaucoup plus toxiques pour les bactéries que pour les leucocytes ; mais ils ont une action toxique sur l'organisme humain considéré comme un tout. Avec la pénicilline nous possédons une substance extrêmement toxique pour certaines bactéries, mais à peu près complètement atoxique pour l'homme. »

En ce qui concerne les sulfamides en particulier, WOLF, en Belgique, et OSGOOD, en Amérique, ont démontré que des concentrations de 1 pour 333 sont par-

faitement tolérées par des cultures de tissus, tandis qu'à la concentration de 1 pour 10 000 le sulfamide fait preuve déjà d'une activité bactériostatique sur des bactéries ensemencées sur ce même milieu.

En résumé, la toxicité aiguë des sulfamides est faible, mais les accidents secondaires qu'ils provoquent sont assez fréquents. Nous allons étudier séparément ces deux chapitres.

TOXICITÉ AIGUË DU S. M. T. COMPARÉE A CELLES DE QUELQUES AUTRES SULFAMIDES.

La détermination des doses létales par voie orale est difficile à établir. Une dose unique massive provoque des troubles, mais elle est rarement mortelle. En cas de mort, on observe des lésions banales des centres (congestion par vaso-dilatation). Souvent le tube digestif est intolérant (vomissements), ou n'assimile plus la dose administrée lorsqu'elle est trop forte (on retrouve le produit dans les fèces).

TOXICITÉ DU S. M. T. PAR VOIE ORALE CHEZ LE RAT.

Nous avons fait néanmoins des essais avec le S.M.T. sur le rat blanc par voie orale. Chaque dose, rapportée au poids du rat, a été pesée avec précision et mise en suspension dans la plus petite quantité possible d'eau gommeuse. La suspension ainsi obtenue a été administrée par sonde œsophagienne. Les rats ont été suivis heure par heure pendant la première journée et maintenus en observation pendant sept jours.

Les doses essayées ont été de 2 et 5 g par kg de poids de l'animal. Même avec la dose de 5 g par kg, aucun symptôme ne s'est manifesté.

L'absorption incomplète de telles substances qui est, généralement, due à leur faible solubilité, peut difficilement produire des concentrations sanguines suffisamment élevées pour provoquer la mort.

En administration prolongée, MARSHALL et ses collaborateurs ont pu donner des doses de sulfanilamide de 0 g, 20 par kg chez deux chiens pendant 72 et 128 jours,

sans observer de troubles cliniques ni, à l'autopsie, de lésions histologiques.

Plus intéressante est la recherche de la toxicité aiguë de divers sulfamides administrés par voie sous-cutanée chez la souris.

TOXICITÉ AIGUË CHEZ LA SOURIS.

Voici le mode opératoire et les résultats publiés par FRISK :

« On utilise des souris pesant entre 15 et 20 g ; les doses sont proportionnées au poids de l'animal. Les sels de soude des composés sont administrés par voie sous-cutanée et toutes les doses sont calculées en taux d'acide libre. Toutes les souris sont observées pendant 72 heures. La mort est enregistrée 4, 24 et 72 heures après l'administration du produit. La concentration des dérivés sulfamidés dans le sang est déterminée à la mort chez les souris ayant succombé entre 2 et 4 heures après l'administration des composés. »

Résultats

COMPOSÉS	Dose létale en g/kg chez la souris	Coefficient de toxicité par rapport à la sulfacarbamide
1. Sulfacarbamide	6,99	1
2. Sulfanilamide	2,79	2,5
3. Diméthylacrylyl-sulfanilamide ..	2,00	3,5
4. Sulfathiazol	1,67	5
5. Sulfapyrimidine	1,29	
6. Sulfaméthylthiodiazol (S.M.T.)	1,21	
7. Sulfaéthylthiodiazol	1,15	7
8. Sulfapyridine	0,92	
9. Sulfathiophène	0,45	

En résumé, si l'on compare le S.M.T. aux sulfamides usuels, on constate que sa toxicité est 1,3 plus forte que celle du sulfanilamide, qu'elle est sensiblement égale à celle du sulfathiazol, et qu'elle est enfin 1,3 fois plus faible que celle de la sulfapyridine.

ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE.

Pour le clinicien, la connaissance de la toxicité aiguë est de peu d'importance ; par contre, il est primordial qu'il soit averti des intolérances possibles et, plus encore, des contre-indications formelles.

Nous classerons schématiquement ces accidents de la façon suivante :

a) *Généraux.*

Céphalée, asthénie, somnolence, état vertigineux, réactions fébriles, cyanose, etc.

Ces incidents ne sont l'apanage d'aucun sulfamide en particulier. Ils sont facultatifs et bénins. Nous les avons rarement observés avec le S.M.T. employé en posologie faible.

b) *Sanguins.*

Anémie : 2 % avec le sulfanilamide, 1 % avec la sulfapyridine, *très rare* avec les autres.

Agranulocytose : 1 %₀₀ avec les deux mêmes sulfamides. *Très rare* avec les autres.

c) *Rénaux.*

Hématuries : *très rares* avec le 1162 F ; 4,6 % avec la sulfapyridine ; 4,7 % avec le sulfathiazol ; 1,7 % avec la sulfadiazine ; *très rares* avec le S.M.T.

Anurie, oligurie : *très rares* avec le 1162 F ; 2,2 % avec la sulfapyridine ; 1,1 % avec le sulfathiazol ; 0,4 % avec la sulfadiazine ; *très rares* avec le S.M.T.

d) *Digestifs.*

Consistent en anorexie, nausées, parfois vomissements. Fréquents avec la sulfapyridine. Rares avec le S.M.T.

e) *Nerveux.*

Fréquents avec l'Uliron (disulfamide). Assez souvent signalés avec le sulfaméthylthiazol. Jamais observés avec le S.M.T.

f) *Cutanés.*

Exanthème. Surtout fréquent avec le sulfathiazol.

g) *Divers.*

Action hypoglycémiante. A été signalée avec le S.M.T. mais cette action ne se produit qu'avec des doses de plusieurs dizaines de grammes par jour. On observe le même cas avec l'isopropyl-thiodiazol.

Cette rapide revue montre que le S.M.T. est remarquablement bien toléré. Signalons en particulier que des malades ayant un mauvais état hépatique (coloniaux) et habituellement intolérants aux sulfamides supportent facilement les cures de S.M.T.

On se demandera peut-être pourquoi nous préconisons une posologie faible. La raison en est simple : c'est que nous conseillons d'utiliser l'action locale du S.M.T. dans les affections du système urinaire et que, dans ce cas, le taux utile, ainsi que va le montrer l'étude bactériologique, est faible.

Ajoutons pour terminer que VONKENNEL et KIMMIG rapportent le cas d'un malade ayant ingéré 80 g de S.M.T. en quatre jours sans ressentir le moindre malaise. Les auteurs concluent que la preuve de la tolérance au produit est faite.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DU S. M. T.

EXPÉRIMENTATION « IN VITRO ».

Mode opératoire.

Pour l'expérimentation *in vitro*, il faut avoir une solution aqueuse miscible aux milieux de cultures. Les sulfamides étant généralement peu solubles, il faut, pour dissoudre le S.M.T., humecter le produit avec 0,9 % de monoéthanolamine.

On obtient ainsi une solution aqueuse concentrée à 4 %, d'un pH assez élevé, mais qui, par dilution avec de l'eau distillée, ou du bouillon légèrement acidulé, est ramenée à un pH voisin de la neutralité, aux environs de 7.

Pour étudier l'action bactériostatique du S.M.T. nous nous sommes servi de la méthode classique des dilutions successives dans des tubes à essais.

Une série de tubes est remplie avec 5 cm³ de solution à étudier. On commence par 1 % - 0,5 - 0,2 - 0,1 jusqu'à 0,001 %.

Les dilutions sont poussées suffisamment loin pour être sûr que les derniers tubes donneront des cultures positives.

Enfin, chaque série comporte 1 ou 2 tubes témoins, ne contenant que le milieu de culture sans produit à examiner.

Le milieu de culture que nous avons préconisé, après plusieurs essais (Liebig, différents extraits aminés), était un autolysat de levure à 3 %, ramené à pH 7, et qui convient surtout aux Gram négatifs.

Ce milieu de culture nous a donné des résultats constants avec tous les microbes étudiés.

La dimension de l'inoculat joue aussi un rôle très important et il s'agit de se servir toujours de la même quantité de microbes inoculés pour avoir des résultats comparables.

Nous nous servons d'une culture en milieu liquide de 24 ou 48 h. Par dilutions successives de cette culture, nous arrivons au 1/1 000, dont une goutte nous servait pour les ensemencements.

Tous les tubes étaient placés à l'étuve pour 24 h. Le dernier tube limpide marquait la limite de l'action bactériostatique.

Dans certains cas, nous nous sommes assuré que l'action n'était pas seulement bactériostatique, mais bactéricide, en procédant à des cultures secondaires par repiquage.

Pour les Gram +, la limite de l'action bactériostatique présente une démarcation très nette mais, pour les Gram - et pour les Coli en particulier, le passage entre le tube clair stérile et le tube témoin, avec culture normale, est tout à fait insensible.

Dans ces cas-là, on met une croix suivie de 1, 2, 3 ou 4 traits verticaux, qui sont interprétés comme culture à peine perceptible, extrêmement faible, faible, etc.

RÉSULTATS.

Gram négatifs.

COLI 4582.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.	—	1/1000 goutte culture 18 h. étuve.	—
2.	5 cm ³	—	0,2		—
3.	5 cm ³	—	0,1		—
4.	5 cm ³	—	0,05		—
5.	5 cm ³	—	0,02		—
6.	5 cm ³	—	0,01		—
7.	5 cm ³	—	0,005		—
8.	5 cm ³	—	0,002		—
9.	Témoin.				—
					+
					+ 111
					+ 111

COLI 4625.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.	—	1/1000 goutte culture 18 h. étuve.	—
2.	5 cm ³	—	0,2		—
3.	5 cm ³	—	0,1		—
4.	5 cm ³	—	0,05		—
5.	5 cm ³	—	0,02		—
6.	5 cm ³	—	0,01		—
7.	5 cm ³	—	0,005		—
8.	5 cm ³	—	0,002		—
9.	Témoin.				—
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+
					+

COLI 4944.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.			1/1000 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	—	0,2	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	—	0,1	—	—
4.	5 cm ³	—	—	0,05	—	—
5.	5 cm ³	—	—	0,02	—	—
6.	5 cm ³	—	—	0,01	—	—
7.	5 cm ³	—	—	0,005	—	—
8.	5 cm ³	—	—	0,002	—	+
9.	Témoin.				—	+

COLI 5253.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.			1/1000 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	—	0,2	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	—	0,1	—	—
4.	5 cm ³	—	—	0,05	—	+
5.	5 cm ³	—	—	0,02	—	1111
6.	5 cm ³	—	—	0,01	—	+
7.	5 cm ³	—	—	0,005	—	11
8.	5 cm ³	—	—	0,002	—	+
9.	Témoin.				—	1
					—	+

La sensibilité des différentes souches de Coli s'échelonne de 1 : 1 000 à 1 : 10 000 pour la stérilité complète.

Le pouvoir bactériostatique qui donne lieu à des cultures à peine perceptibles ou faibles s'étend jusqu'à 1 : 50 000.

B. D'EBERTH 5115.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.			1/10 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	—	0,2	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	—	0,1	—	—
4.	5 cm ³	—	—	0,05	—	—
5.	5 cm ³	—	—	0,02	—	—
6.	5 cm ³	—	—	0,01	—	+
7.	5 cm ³	—	—	0,005	—	1111
8.	5 cm ³	—	—	0,002	—	+
9.	5 cm ³	—	—	0,001	—	1111
10.	Témoin.				—	+
					—	1
					—	+

B. d'EBERTH 4616.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.			1/10 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	—	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	0,1	—		—
4.	5 cm ³	—	0,05	—		—
5.	5 cm ³	—	0,02	—		—
6.	5 cm ³	—	0,01	—		—
7.	5 cm ³	—	0,005	—		+
8.	5 cm ³	—	0,002	—		1
9.	5 cm ³	—	0,001	—		+
10.	Témoin.					+

La sensibilité du B. d'Eberth est plus grande que celle du colibacille ; la stérilité est atteinte avec des doses du produit allant de 1 : 5 000 à 1 : 10 000.

PARA A 5044.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.			1/10 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	—	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	0,1	—		—
4.	5 cm ³	—	0,05	—		—
5.	5 cm ³	—	0,02	—		—
6.	5 cm ³	—	0,01	—		+
7.	5 cm ³	—	0,005	—		111
8.	5 cm ³	—	0,002	—		1
9.	5 cm ³	—	0,001	—		+
10.	Témoin.					+

PARA B 5175.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.			1/10 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	—	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	0,1	—		+
4.	5 cm ³	—	0,05	—		1111
5.	5 cm ³	—	0,02	—		+
6.	5 cm ³	—	0,01	—		1111
7.	5 cm ³	—	0,005	—		+
8.	5 cm ³	—	0,002	—		1
9.	5 cm ³	—	0,001	—		+
10.	Témoin.					+

Le Paratyphique B est le moins sensible des trois salmonelles. La stérilisation complète ne va pas au-delà de 1 : 500.

Gram positifs.

STAPHYLO D.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.		1/100 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	18 h. étuve.	—
3.	5 cm ³	—	0,1	—	—
4.	5 cm ³	—	0,05	—	—
5.	5 cm ³	—	0,02	—	+
6.	5 cm ³	—	0,01	—	+
7.	5 cm ³	—	0,005	—	+
8.	5 cm ³	—	0,002	—	+
9.	Témoin.				+

STAPHYLO 4686.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.		1/100 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	18 h. étuve.	+ 11
3.	5 cm ³	—	0,1	—	+ 11
4.	5 cm ³	—	0,05	—	+ 11
5.	5 cm ³	—	0,02	—	+ 11
6.	5 cm ³	—	0,01	—	+ 11
7.	5 cm ³	—	0,005	—	+ 11
8.	5 cm ³	—	0,002	—	+ 11
9.	Témoin.				+

STREPTO 5125.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.		1/100 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	18 H. étuve.	+
3.	5 cm ³	—	0,1	—	+
4.	5 cm ³	—	0,05	—	+
5.	5 cm ³	—	0,02	—	+
6.	5 cm ³	—	0,01	—	+
7.	5 cm ³	—	0,005	—	+
8.	5 cm ³	—	0,002	—	+
9.	Témoin.				+

PNEUMO 5083.

1.	5 cm ³	bouillon levure à 0,5 % de S.M.T.		1/100 goutte culture	—
2.	5 cm ³	—	0,2	18 h. étuve.	+
3.	5 cm ³	—	0,1	—	+
4.	5 cm ³	—	0,05	—	+
5.	5 cm ³	—	0,02	—	+
6.	5 cm ³	—	0,01	—	+
7.	5 cm ³	—	0,005	—	+
8.	5 cm ³	—	0,002	—	+
9.	Témoin.				+

La stérilité s'échelonne de 1 : 200 à 1 : 2 000.

Ainsi que le montrent les tableaux ci-dessus, le S. M. T. est plus actif vis-à-vis des Gram - que des Gram + contrairement à la plupart des autres sulfamides qui sont plus particulièrement efficaces dans les streptococcies et pneumococcies.

Étude « in vivo ».

L'expérimentation clinique nous a montré que lorsqu'un malade ingérait 5 g de S.M.T. par jour en cinq prises d'un gramme, la concentration urinaire atteignait un maximum de 600 mg pour 100 cm³. Dans ces conditions, les urines devenaient rapidement stériles. Cette concentration urinaire étant plusieurs dizaines de fois supérieure à celle qui existe habituellement dans le sang, on pouvait en conclure que la dose ingérée était, dans le cas du S.M.T., inutilement élevée. En effet, l'abandon de la posologie classique au profit d'une posologie faible (0 g, 10 cinq fois par jour) a montré que la sulfamidurie était à un taux encore supérieur au minimum nécessaire pour assurer la bactériostase.

L'étude clinique qui confirme ces données va nous permettre de conclure.

ÉTUDE CLINIQUE

Notre expérimentation comporte dix observations : l'une d'elles nous a été aimablement communiquée par le Docteur M... ; les autres sont personnelles.

OBSERVATION N° 1

M^{me} R... entre dans le service le 23 septembre 1948 au soir, pour crise de pyélonéphrite gravidique.

ANTÉCÉDENTS.

La malade, enceinte depuis quatre mois, a présenté vers le 10 septembre une crise douloureuse lombaire très violente, siégeant à droite, avec irradiations descendantes ; puis les douleurs s'étendent au côté gauche.

La température atteint 40°, s'accompagnant de frissons. Les urines sont troubles.

Après deux jours sans traitement, la température redescend à la normale ; les douleurs diminuent d'intensité, il ne persiste qu'un endolorissement lombaire. Les urines sont toujours troubles.

Le 15 septembre, nouvelle crise douloureuse avec réascension thermique à 40° et pyurie abondante.

A ce moment, la malade est traitée par le Mandélium.

Devant l'échec du traitement, elle est hospitalisée le 23 septembre. La température est à 39°8. La douleur lombaire est très vive. La palpation de la région rénale est excessivement douloureuse.

Mauvais état général.

Se basant sur les résultats du laboratoire, on institue un traitement exclusivement au S.M.T., à raison de 5 comprimés par jour pendant sept jours. L'absorption du S.M.T. est donc suivie avec attention les 23, 24, 25, 26, 27, 28 et 29 septembre.

Parmi les examens de laboratoire faits pendant cette période on note :

1° Réactions sérologiques de la syphilis : négatives ;

2° Dosage d'urée : 0,36.

RÉSULTATS.

La température, irrégulière jusqu'au 24, avec crochets à 39°-40° est accompagnée de frissons. La défervescence appa-

raît après un dernier crochet le 24 et, le 26, on note une apyrexie qui sera définitive.

Les douleurs se sont calmées assez rapidement et il y a une sédation complète à partir du 25. L'état général est excellent le 1^{er} octobre.

Les urines, encore très troubles le 26, deviennent chaque jour plus claires et, à l'examen du 1^{er} octobre, elles sont presque de transparence normale.

CONCLUSIONS.

Il ressort de ce tableau clinique, bactériologique et chimique, que le S.M.T. a eu une action très nette dans ce cas de pyélonéphrite colibacillaire chez une femme au cours d'une grossesse au 4^e mois.

ANALYSE D'URINE, 15 septembre 1948.

Urine trouble, vert foncé, dépôt floconneux.

Réaction	acide
Densité	1,020
Albumine	0,05 g par litre.

EXAMEN CYTOLOGIQUE.

Les préparations, faites avec les culots de centrifugation et traitées par l'éosine, ont permis de retrouver à l'examen microscopique les résultats suivants :

Cellules épithéliales de la vessie.

Quelques cellules rondes.

Très nombreux polynucléaires, 30 à 40 par champ : pus.

Très rares hématies non altérées.

Aucun élément dénotant une lésion rénale.

Urate de soude léger.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE.

Les préparations, faites avec les culots de centrifugation et traitées par les méthodes de Gram, Giemsa et Ziehl, ont permis de retrouver à l'examen microscopique les résultats suivants :

Présence de nombreux bâtonnets à Gram négatif, répondant aux caractères du colibacille : *15 à 20 par champ.*

EXAMEN DES CULTURES.

Desensemencements ont été effectués sur gélose au rouge neutre et sur gélose lactosée tournesolée. Des prélèvements, traités par les mêmes méthodes de coloration que les préparations à l'examen direct, ont donné les mêmes résultats, quant à la présence de colibacilles.

EXAMEN CHIMIO-CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES URINES, 26 septembre 1948.

Urines troubles. Dépôt abondant. Réaction acide. Albumine : + (sans valeur).

CYTOLOGIE.

Présence de nombreux leucocytes et hématies.

Quelques cylindres granuleux.

Quelques cellules épithéliales vésicales.

BACTÉRIOLOGIE.

Examen direct :

Quelques bacilles Gram négatif, extra-cellulaires.

Par culture :

Gélose lactosée : Colonies de colibacilles (5 ou 6 sur boîte de Pétri, après ensemencement du culot de centrifugation).

B. K. = O.

EXAMEN D'URINES.

Urines légèrement troubles.

Culot de faible abondance.

Examen direct :

Rares polynucléaires.

Cellules épithéliales vésicales.

BACTÉRIOLOGIE.

Négative.

DOSAGE DU S. M. T. DANS LES URINES.

29 septembre. La malade absorbe encore du S.M.T.

N°	Heure	Volume	Libre 0/00	Total 0/00	Éliminé
1	11 h. 15	35	< 0,10	< 0,10	< 0,0035
2	14 h. 15	60	0,10	0,10	0,006
3	17 h.	85	0,50	0,50	0,042
4	Urines de la nuit	1200	0,40	0,40	0,48

30 septembre. La malade n'absorbe plus de S.M.T.

5	8 h. 30	140	1,50	1,50	0,21
6	matin	80	< 0,10	< 0,10	< 0,008
7	12 h.	70	> 0,60	1	0,07
8	19 h.	80	< 0,10	< 0,10	< 0,008

CONCLUSIONS.

Le S.M.T. ne s'élimine pas sous forme combinée.

OBSERVATION N° 2

M^{me} Le P..., 25 ans. Entrée dans le service le 19 novembre 1948. Enceinte de 5 mois.

Primipare. Aucun antécédent notable.

Malade depuis le 14 novembre. Après un frisson initial, élévation de température ; douleur à la fosse lombaire droite, douleur à la miction. Fatigue générale.

EXAMEN A L'ENTRÉE.

Fosse lombaire droite très sensible à la palpation. Mictions très douloureuses. Température 38°1 - 38°7.

ANALYSE D'URINES.

Urines troubles. Présence de pus.

Réaction acide.

Faibles traces d'albumine.

CYTOLOGIE.

Assez nombreux leucocytes plus ou moins altérés.

BACTÉRIOLOGIE.

Colibacille de moyenne virulence.

Urée sanguine : 0,18 g ^o/100.

B.-W. négatif.

Vitesse de sédimentation : méthode de Westergreen.

1 heure — 83 mm.

2 heures — 133 mm.

Traitement : pendant 8 jours, S.M.T., 5 comprimés par jour.

Le lendemain (20 novembre) :

La malade se sent mieux.

Les douleurs à la miction ont disparu.

Cependant, la fosse iliaque droite est encore légèrement douloureuse.

Température 37°4 - 37°8.

Le 21 novembre, la sensibilité lombaire a disparu.

Température 36°9 - 37°4.

Apyrétique depuis.

Acétylation des urines, le 25.

Dates	N°	Heures	VOLUME	S.M.T. libre 0/00	S.M.T. libre éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. total éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. combiné éliminé
				g		g			
24	1	8	60	0,4	0,024	0,5	0,030	0,1	0,06
	2	10	440	0,1	0,044	0,1	0,044	0	
	3	13	105	0,3	0,031	0,3	0,031	0	0
	4	14	132	0,2	0,026	0,2	0,026	0	0
	5	16	210	0,2	0,042	0,2	0,042	0	0
	6	18	100	0,3	0,030	0,4	0,040	0,1	0,010
	7	20	150	0,2	0,030	0,3	0,045	0,1	0,05
	8	22	190	0,2	0,038	0,2	0,038	0	0
25	9	4	490	0,1	0,049	0,1	0,049	0	0
	10	8	375	0,1	0,037	0,1	0,039	0	0

En moyenne :

S. M. T. libre 0,21 ‰.

total 0,24 ‰.

combiné 0,03 ‰.

Moyenne générale : 0,16 ‰.

Le même jour :

Vitesse de sédimentation Westergreen :

1 h. — 10.

2 h. — 22.

ANALYSE D'URINES.

Urines claires. Albumine = 0.

Réaction acide.

Colibacille = 0.

Le 27 novembre : Urines claires. Albumine = 0.

Réaction acide.

Colibacille = 0.

Sédimentation 6 —10.

La malade continuera à prendre du S.M.T. une semaine sur deux pendant 3 mois.

CONCLUSIONS.

En 3 jours : chute de la température, disparition des douleurs et de la cystite.

En 6 jours : disparition du pus et du colibacille dans l'urine.

En 8 jours : disparition totale de l'élément infectieux, retour de la vitesse de sédimentation à la normale (de 83-133 à 6-10), élimination urinaire insignifiante —0,16 ‰.

OBSERVATION N° 3

M^{me} Le Fl... Entrée le 14 janvier 1949.

Première crise de colibacillose en 1945. Crise presque tous les mois depuis un an. N'a jamais encore été traitée au S.M.T.

A l'examen : Fosse lombaire droite très douloureuse, cystite intense. Température 38°5-39°.

Urée 0,16.

Vitesse de sédimentation :

Westergreen : 1 heure — 33,
2 heures — 61.

B.-W. : négatif.

ANALYSE CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES URINES.

15 janvier :

Urines troubles.

Réaction acide.

Trace d'albumine.

Nombreux leucocytes.

Bactériurie à colibacilles de forte virulence.

B.-W. = 0.

Traitement : S.M.T., 5 comprimés par jour.

25 janvier :

La douleur lombaire persiste mais plus atténuée.

Légère cystite.

Sédimentation 22 — 44.

ANALYSE D'URINES.

Urines troubles.

Réaction acide.

Albumine = 0.

Quelques leucocytes.

Bactériurie à colibacilles de faible virulence.

On augmente la dose de S.M.T. : 8 comprimés par jour.

ACÉTYLATION DES URINES, 27 janvier 1949.

Échantillon	Heure	Volume	S.M.T. 0/00	S.M.T. libre éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. combiné éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. total éliminé
			g		g			
1	8	120	0,2	0,024	0,05	0,004	0,25	0,03
2	10	105	0,1	0,010	0,10	0,01	0,2	0,02
3	12	40	0,1	0,004	0,1	0,004	0,2	0,08
4	14	55	0,1	0,005	0,1	0,005	0,1	0,005
5	16	40	0,1	0,004	0,1	0,004	0,1	0,004
6	18	90	0,1	0,003	0,1	0,009	0,1	0,009
7	22	220	traces	traces	traces	traces	traces	traces
8	24	70	»	»	»	»	»	»
9	6	170	»	»	»	»	»	»
10	8	90	0,3	0,027	0,05	0,004	0,35	0,031

Elimination et concentration faibles dans la plupart des échantillons examinés. On note cependant une légère acétylation du S.M.T. dans les échantillons 1, 2, 3 et 10.

Moyenne générale :

S. M. T. libre 0,1 ‰.
combiné 0,06 ‰.
total 0,12 ‰.

31 janvier 1949 :

Etat général satisfaisant. Apyrétique.

La douleur à la fosse lombaire droite a cessé.

Plus de cystite.

Sédimentation 8 — 21.

ANALYSE D'URINES.

Urines limpides.

Réaction acide.

Albumine néant.

Cytologie négative.

Bactériologie négative.

CONCLUSIONS. — La dose de 5 comprimés *pro die* a semblé insuffisante. La colibacillurie a cédé à une dose de 8 comprimés.

Il s'agissait d'une pyélonéphrite chronique avec des crises à répétition depuis plus d'un an.

Faible élimination urinaire habituelle de l'ordre de 0,12 ‰.

Cessation en 15 jours des phénomènes locaux et généraux et chute de la vitesse de sédimentation (de 33 — 61 à 8 — 21).

La malade viendra tous les mois dans le service pour faire examiner ses urines.

OBSERVATION N° 4

M^{me} M... vient consulter pour une douleur de la région lombaire persistant depuis plus d'un mois et que la malade a considérée comme un lumbago et a traitée par des révulsifs locaux. De plus, asthénie assez marquée. Elle est mise en observation quelques jours.

La température, normale le matin, oscille autour de 38° le soir.

A l'examen clinique, on constate l'existence d'un point douloureux permanent, retrouvé à divers examens, point rénal postérieur gauche.

Il existe un point douloureux antérieur moins intense.

On pratique alors un examen d'urines qui montre (urines obtenues par sondage) :

Urines troubles.

Réaction acide.

Dépôt assez abondant.

Albumine : néant.

Cytologie : rares leucocytes.

Bactériologie : bactériurie à colibacilles de forte virulence.

On institue alors un traitement par le S.M.T., 5 comprimés par jour, pris à 2 heures d'intervalle, pendant 5 jours.

RÉSULTATS :

La malade est revue 8 jours après.

Les douleurs lombaires ont disparu et l'examen clinique ne permet plus de retrouver les points douloureux antérieurs.

La température oscille à ce moment, matin et soir, autour de 37°.

Des urines sont de nouveau prélevées par sondage et les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Urines limpides.

Faible dépôt.

Réaction acide.

Albumine : néant.

Cytologie : négative.

Bactériologie : négative.

La malade vient de nouveau à la consultation 8 jours plus tard. Elle n'accuse plus aucun trouble et l'état général s'améliore.

Les échantillons d'urines ont été prélevés au 5^e jour du traitement.

Acétylation des urines.

Échantillon	Heure	Volume en CH ₃	S.M.T. 0/00	S.M.T. libre éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. total éliminé
			■			
1	9	675	0,05	0,035	0,05	0,035
2	14	375	0,3	0,140	0,3	0,140
3	21	570	0,3	0,170	0,3	0,170
4	6	680	0,2	0,140	0,2	0,140
5	12	410	0,1	0,040	0,1	0,040
6	17	385	0,7	0,270	0,7	0,270

La concentration en S.M.T. libre étant égale à la concentration en S.M.T. total dans tous les échantillons, on en conclut que dans ces urines l'acétylation du S.M.T. est nulle.

OBSERVATION N° 5

M^{lle} G..., infirmière, présente depuis quelques jours un état fébrile. Quelques frissons et température aux environs de 38°5.

On ne trouve aucune étiologie précise. Mais apparaît de la pollakiurie avec douleurs, à type de brûlures, irradiantes au moment des mictions.

La quantité d'urine émise est relativement faible à chaque miction.

Les urines prélevées par sondage sont troubles.

Ces signes urinaires s'accompagnent de troubles dyspeptiques vagues, d'anorexie et, à un certain degré, d'asthénie.

L'examen des urines donne les résultats suivants :

Urines troubles.

Réaction acide.

Albumine : néant.

Cytologie : quelques leucocytes ; hématies et cylindres rénaux : néant.

Bactériologie : B. K. = 0 ; bactériurie à *B. coli* de très forte virulence.

La malade n'a pas suivi de traitement antérieur et l'on conseille :

S.M.T. 5 comprimés par jour (1 comprimé toutes les deux heures), pendant une semaine.

Après quatre jours de traitement, les signes s'amendent. Il y a guérison clinique apparente.

Les urines sont encore troubles quelque temps et l'examen pratiqué à la fin du traitement donne :

Urines limpides.

Faible dépôt.

Réaction acide.

Albumine = 0.

Cytologie : négative.

Bactériologie : négative.

Toutefois, un mois après, la malade devait présenter une nouvelle crise, qui céda également au S.M.T.

Et depuis deux mois, il n'y a pas eu de réapparition de colibacillurie.

OBSERVATION N° 6

M^{me} P... présente depuis quelques jours un endolorissement de la région lombaire avec quelques crises douloureuses, irradiant vers la région inguino-pubienne.

Les mictions sont plus fréquentes qu'en temps normal.

Elle se plaint d'asthénie.

Puis, brusquement, se déclare une crise abdominale violente. Les régions lombaires sont très douloureuses à la palpation et ne permettent pas une palpation profonde.

Pendant 24 heures, phénomènes de rétention d'urine.

Les douleurs persistent 48 heures en s'atténuant et la malade présente de très nombreuses mictions douloureuses où la quantité d'urine émise est minime.

La température atteint 38°5 à l'acmé de la douleur.

Une analyse d'urine, après sondage, montra :

Urines très troubles avec dépôt abondant.

Réaction acide.

Albumine : 0,05 par litre.

Cytologie : quelques cellules épithéliales vésicales, nombreux polynucléaires.

Bactériologie : flore microbienne variée, abondante ; nombreux bâtonnets Gram —, caractérisés comme colibacilles.

La malade est traitée par le S.M.T. à raison de 8 comprimés par jour (1 comprimé toutes les deux heures), pendant une semaine.

On constate une amélioration progressive des signes cliniques.

Au 6^e jour, il y a encore une certaine pesanteur lombaire avec zone douloureuse à la palpation.

Les urines sont encore troubles.

Au 10^e jour, la malade est apyrétique. Elle urine normalement.

Les urines, dans lesquelles on retrouve un dépôt floconneux, ne présentent plus de colibacilles. Il y a quelques cellules vésicales et de rares polynucléaires.

La malade n'ayant pas été revue, on ne peut savoir quelles auront été les suites.

OBSERVATION N° 7

M^{me} X... entre dans le service le 1^{er} avril 1949 pour la 7^e crise de colibacillose urinaire en moins de deux ans.

Fatiguée. Lombalgie droite. Fébricule à 38°. Cystalgies. Urines très troubles contenant de l'albumine, de nombreux colibacilles, du pus et présentant une réaction acide.

Sédimentation 78 - 108.

Anémie : 3 100 000 hématies (expliquant la grosse augmentation de la sédimentation).

Leucocytes 17 000.

Polynucléaires 84 %.

TRAITEMENT : Extraits de foie injectables.

S. M. T., 10 comprimés par jour (dose jugée nécessaire en raison du caractère chronique de l'infection et de plusieurs traitements sulfamidés antérieurs).

En huit jours : disparition de la fièvre et des douleurs, l'état général s'améliore.

On continue le traitement au même rythme jusqu'au 14 avril.

A cette date :

Urines claires.

Réaction acide.

Albumine = 0.

Germes = 0.

Sédimentation 15 - 28.

Hématies 3 800 000.

Leucocytes 9 000.

Polynucléaires 70 %.

En résumé, il s'agissait d'une colibacillose urinaire chronique, poussée, guérie en huit jours par le S. M. T.

OBSERVATION N° 3

M^{me} C..., 24 ans.

Fausse couche huit jours avant son entrée dans le service qui a lieu le 8 avril.

Température à 40°, langue saburrale, urines troubles, émises péniblement avec cystite intense.

L'abdomen est souple et dépressible. La fosse lombaire droite est douloureuse.

Vitesse de sédimentation 48 - 77.

Urée sanguine 0,32 g ‰.

B.-W. : négatif.

ANALYSE D'URINES.

Urines troubles.

Réaction acide.

Présence d'albumine et de pus.

Nombreux staphylocoques.

TRAITEMENT.

Association d'un charbon intestinal et de S. M. T. : 8 comprimés par jour pendant 15 jours.

En six jours, la température est normale, les douleurs cessent et l'état général se relève.

Le 23, analyse d'urines :

Urines claires.

Réaction acide.

Albumine = 0.

Germes = 0.

Vitesse de sédimentation 11 - 22.

En résumé, il s'agissait d'une pyélonéphrite aiguë *post abortum* à staphylocoques, guérie en 15 jours par le S. M. T.

OBSERVATION N° 9

M^{me} M..., 38 ans. Entrée dans le service le 8 décembre 1948 pour syndrome douloureux de la fosse iliaque droite avec douleurs à la miction.

Colibacillose urinaire associée à une infection à entérocoque. Effets heureux et rapides de l'association S.M.T.-sulfamidoguanidine.

ANTÉCÉDENTS.

Un enfant en bonne santé.

Appendicectomie en 1946.

Fausse couche en octobre 1948.

Fréquemment constipée avec état saburral des voies digestives.

Douleurs abdominales diffuses fréquentes.

Météorisme abdominal.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Fatiguée depuis huit jours.

Sensibilité diffuse de la fosse lombaire droite sans contact lombaire.

Apyrétique.

Toucher vaginal : négatif.

Légères brûlures à la miction, sans cystite franche.

VITESSE DE SÉDIMENTATION.

Westergreen : 1 heure - 18.

2 heures - 46.

Urée sanguine 0,24 ‰.

B.-W. : négatif.

Gono-réaction négative.

ANALYSE D'URINES, 9 décembre 1948.

Urines troubles.

Réaction acide.

Traces d'albumine.

Nombreux leucocytes.

Rares hématies.

Bactériurie à colibacilles de très forte virulence.

TRAITEMENT.

Du 9 au 15 décembre, S. M. T. 5 comprimés par jour.

Disparition progressive de la douleur lombaire, mais la malade reste saburrale et anorexique.

Le 14 décembre, vitesse de sédimentation 17 - 44.

ANALYSE D'URINES.

Urines troubles.

Dépôt assez abondant.

Réaction acide.

Albumine = 0.

CYTOLOGIE.

Cellules vésicales, quelques leucocytes, cristaux d'oxalate de chaux.

BACTÉRIOLOGIE.

Colibacillose de moyenne virulence, germes Gram + de type entérocoque.

En présence de cette association colibacille + entérocoque, on ajoute aux 5 comprimés de S.M.T. :

1° Un traitement à la sulfamidoguanidine, 5 comprimés le matin et 5 le soir, soit 5 g par jour ;

2° 3 pilules de Cascara tous les soirs.

15 décembre 1948. *Acétylation des urines.*

Échantillon	Heures	Volume	S.M.T. 0/00	S.M.T. libre éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. acétylé éliminé	S.M.T. 0/00	S.M.T. total éliminé
		cm ³	g		g			
1	8	80	0,3	0,024	»	»	0,3	0,024
2	10	145	0,2	0,029	»	»	2,2	0,029
3	12	50	0,4	0,020	»	»	0,4	0,020
4	14	90	0,3	0,027	»	»	0,3	0,027
5	16	100	0,2	0,032	»	»	0,2	0,032
6	18	120	0,5	0,060	0,05	0,006	0,55	0,066
7	20	120	0,4	0,048	0,04	0,012	0,1	0,060
8	23	180	0,4	0,072	»	»	0,4	0,072
9	4	215	0,2	0,043	»	»	0,2	0,043
10	6	125	0,1	0,0125	»	»	0,1	0,0125

ou en pourcentage

S. M. T. libre 0,3 ‰,

acétylé 0,015 ‰,

total 0,31 ‰,

pour une quantité d'urine de 24 heures égale à 1 185 cm³.

17 décembre.

L'état de la malade s'est nettement amélioré. Les douleurs de la fosse lombaire ont complètement disparu. La langue est propre. Les mictions sont normales.

ANALYSE D'URINES.

Urines claires.
Réaction acide.
Albumine = 0.

CYTOLOGIE. — Rares leucocytes.

BACTÉRIOLOGIE. — Néant.

Le traitement mixte au S.M.T. - sulfamidoguanidine est continué jusqu'au 20 décembre.

Excellent état général, la malade a bon appétit et ne souffre plus.

Vitesse de sédimentation 5 - 16.

ANALYSE D'URINES.

Urines claires.
Réaction acide.
Albumine = 0.
Quelques cristaux d'oxalate.

CYTOLOGIE. — Quelques cellules.

BACTÉRIOLOGIE. — Néant.

La malade quitte le service le 21 décembre 1948.

Nous lui avons recommandé :

1° D'éviter la constipation ;

2° De prendre une semaine par mois cinq comprimés de S. M. T. quotidiens pendant trois mois.

CONCLUSIONS.

Cette affection semblait au départ uniquement colibacillaire. Mais au bout de six jours de traitement au S. M. T., la vitesse de sédimentation restant sensiblement à son chiffre initial, la malade n'accusait pas le mieux sensible habituel et l'analyse d'urine montrait, outre la présence de colibacilles, l'association d'entérocoques.

Après six jours d'association S. M. T. - sulfamidoguanidine, la vitesse de sédimentation était normale, les urines claires et sans germes et l'état général de la malade très amélioré.

Il s'agit peut-être d'une coïncidence et le S. M. T. seul à la longue aurait pu arriver au même résultat. Cependant, il

nous paraît utile de noter l'efficacité dans ces cas d'infection urinaire à double étiologie de la conjugaison de 2 sulfamides :

l'un spécifiquement urinaire : le S. M. T.,

l'autre spécifiquement intestinal : la sulfamidoguanidine.

On arrive peut-être ainsi à stériliser en même temps les voies urinaires et l'intestin dont le rôle est prépondérant dans ces affections.

Quoi qu'il en soit nous notons : le retour rapide de la vitesse de sédimentation à la normale et une acétylation urinaire de l'ordre de 0,3 $\frac{0}{00}$.

OBSERVATION N° 10

Enfant M..., 5 ans, atteint de colibacillose rénale depuis le 10 mai 1948 : fièvre, douleurs lombaires, urines très louches sur lesquelles on met en évidence :

De l'albumine pathologique : 2,50.

Du pus en abondance.

Des cellules vésicales desquamées.

Des colibacilles (rares à l'examen direct).

La maladie est tout d'abord attaquée par des antiseptiques et acidifiants urinaires, ainsi que par des vaccins qui s'avèrent inopérants.

Du 11 au 19 mai, la fièvre se maintient entre 38°5 et 40°, évoluant par accès.

Le 19 au soir, l'enfant a 39°6. Les urines sont très épaisses, une nouvelle analyse montre toujours du pus, de l'albumine, des cellules vésicales (la cystite est minime).

On donne à 17 heures et à 21 heures, chaque fois, un demi-comprimé de S. M. T.

La nuit est bonne : le lendemain, l'enfant a 37°4.

On surveille l'évolution de la température plusieurs fois dans la journée — celle-ci reste basse — et l'on poursuit le S. M. T. pendant cinq jours à la dose de trois demi-comprimés par jour.

Cette cure terminée, on refait une analyse d'urine qui ne montre que :

Albumine = traces.

Pus = 0.

Quelques rares cellules vésicales, amicrobie apparente après centrifugation.

COMMENTAIRES

Dans tous les cas, la guérison a été obtenue dans un délai de 4 à 8 jours, sauf dans les observations n° 3 (pyélonéphrite chronique) et n° 9 (pyélonéphrite probablement à staphylocoques) où le traitement a duré 15 jours.

La posologie a été, en général, de 0 g, 50 par jour en cinq prises de 0 g, 10. Parfois, il a été nécessaire de porter la posologie à 8 ou 10 comprimés.

Chez un enfant de 5 ans, une crise aiguë (fièvre à 40°, pyurie) a rétrocedé par un traitement de cinq jours à raison de trois demi-comprimés par jour.

CONCLUSIONS

1° Le traitement des colibacilloses urinaires par le sulfaméthylthiodiazol (S. M. T.) administré à faible dose (0 g, 50) par jour, permet d'obtenir des guérisons en 4 à 8 jours, en moyenne, sans provoquer la moindre intolérance, même dans les cas de pyélonéphrites gravidiques.

2° Cette innocuité remarquable permet de préconiser le S. M. T. chez les enfants, les vieillards et les sujets présentant une déficience hépatique (coloniaux).

3° Le S. M. T. possède une efficacité plus grande envers des germes à Gram - que des germes à Gram + , mais néanmoins, des succès sont enregistrés lorsqu'il y a des germes associés (staphylocoques, entérocoques).

4° Le S. M. T. ingéré à faible dose ne s'acétyle pratiquement pas dans l'organisme ainsi qu'en témoignent de nombreux dosages.

5° L'élimination du S. M. T. est plus rapide que celle des sulfamides usuels.

6° La bonne solubilité du S. M. T. permet d'éviter le risque de blocage rénal ou les hématuries sans avoir recours aux boissons alcalines.

BIBLIOGRAPHIE

- Roger PETIT. — Les colibacilluries. *Thèse de Paris*, 1929.
- LEREBOULLET, CAVOIS et BERNARD. — Un cas d'érysipèle du nouveau-né avec gangrène du scrotum, suivi de guérison complète par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. *Soc. de Pédiatrie*, 1936.
- MARSHALL, CUTTING et EMERSON. — La toxicité du sulfanilamide. *J.A.M.A.*, 1938.
- Jean BLOCH. — Traitement de la colibacillose urinaire par les sulfamides et le benzyl-amino-phényl-sulfamide. *Thèse de Paris*, 1939.
- CELICE, GOUGEROT et CHASTAND. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 nov. 1940.
- Pierre DUREL. — Thérapie sulfamidée, 1940.
- GOURNAY et MOLITOR. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 novembre 1940.
- Jacques TRÉFOUËL. — Le sulfamide et ses dérivés : chimie, biologie, pharmacologie, 1941.
- Robert VIALLE. — Le sulfathiazol dans le traitement des colibacilluries de la grossesse. *Thèse de Paris*, 1941.
- VONKENNEL et KIMMIG. — Essais et recherches avec de nouveaux sulfamides. *Klin. Woch.*, 1941.
- P.-H. HARVIER et PERRAULT. — Sulfamidothérapie, 1942.
- Rune FRISK. — *Acta Med Scand.*, supplément CXLII, 1943.
- M. LOEPER et collaborateurs. — Sulfamidothérapie, 1944.
- Max GALLY. — Sulfamidothérapie par les diazines. *Thèse de Paris*, 1945.
- M^{lle} ALLINE. — La circulation des produits sulfamidés chez l'homme. *Ann. Pharm. Françaises*, 1946.
- Alexandre FLEMING. — Chimiothérapie : hier, aujourd'hui et demain, 1946.
- Jean HAMBURGER. — Les sulfamides. *Le Médecin français*, 1947.
- Elmore NORTHEY. — *Sulfamides and allied compounds*, 1948.

Vu :

Le Doyen :

L. BINET.

Vu :

Le Président :

L. DE GENNES.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
Caractéristiques chimiques du sulfaméthylthiodiazol ...	10
Circulation du S.M.T. dans l'organisme	13
Etude sur la tolérance au S.M.T.	19
Etude bactériologique du S.M.T.	24
ETUDE CLINIQUE. - OBSERVATIONS	30 à 47
COMMENTAIRES	48
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51

SOCIÉTÉ
DES JOURNAUX ET PUBLICATIONS
DU CENTRE
35, RUE DES PETITS-CHAMPS, 35
PARIS (1^{er})

Dépôt légal Imp. 1^{er}/54 N 191.

